

Reactie op 'Gevoelig voor verandering. Neuro-endocrinologische aspecten van depressie bij vrouwen'

Kooiman e.a. (2007) hebben een boeiende review geschreven over de rol van oestrogenen bij affectieve stoornissen. Recent was er op het Voorjaarscongres van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie ook aandacht voor de rol van genderspecifieke aspecten bij psychotische stoornissen (Boerma 2007). Oestrogenen krijgen – terecht – aandacht in de breedte van de psychiatrie (Stahl 2001).

Ik wil reageren op de conclusie van Kooiman e.a. dat 'Niet de absolute oestrogeenspiegels maar de veranderingen in de oestrogeenspiegels die eigen zijn aan het vrouwelijke reproductieve systeem vergroten de kans op een disregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) en kunnen op deze wijze bijdragen aan het ontstaan van depressieve symptomen.'

Daarbij zou ik willen aanvullen dat er aanwijzingen zijn voor een rol van diverse oestrogeenreceptoren: ER α en ER β . In de zoektermen waren deze receptoren niet opgenomen. Mogelijk dat om die reden een verwijzing naar de gegevens van Walf ontbreekt. Deze dierexperimentele gegevens zijn niet rechtstreeks te vertalen naar de klinische praktijk, maar de verwijzing bijvoorbeeld naar de effecten van tamoxifen, dat waarschijnlijk werkt via binding aan deze receptoren, biedt wel mogelijkheden. Een van de bijwerkingen van tamoxifen betreft depressieve klachten. Hier ligt mogelijk een link naar de klinische praktijk.

In de moleculaire biologie van het brein zijn er diverse factoren denkbaar die een verklaring kunnen bieden. Walf noemt bijvoorbeeld receptoren die intranucleair werken of bijvoorbeeld in de mitochondriën. Recent onderzoek geeft aan dat er op 1.234 plaatsen binding via deze receptoren mogelijk is en de transcriptie van genen beïnvloed kan worden (Lin e.a. 2007). Het is niet ondenkbaar dat er polymorfismen van deze receptoren bestaan, of polymorfismen in de transportsystemen (o.m.

in de bloed-hersenbarrière) van het hormoon naar de nucleus en de mitochondriën (Walf & Frye 2005a en b, 2006).

Concluderend denk ik dat de dynamiek van de oestrogeenspiegels een belangrijk deel van de verklaring is. Maar ik denk dat ook hypothesen over andere pathofysiologische fenomenen een rol zullen moeten spelen bij verder onderzoek. Ik gaf daarvan een voorbeeld, beïnvloeding langs genetische routes. Verder onderzoek is van groot belang. Niet voor niets wordt er al enige tijd gespeculeerd over therapeutische mogelijkheden middels de beïnvloeding van de oestrogeenreceptor (Halbreich e.a. 2000).

LITERATUUR

- Boerma, M.A.M. (2007). Vrouwen, oestrogeen en psychose; huidige theorieën. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49(Suppl. 1), S207.
- Halbreich, U., & Kahn, L.S. (2000). Selective oestrogen receptor modulators--current and future brain and behaviour applications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1, 1385-1398.
- Kooiman, L.A.M., Janssen, B.J.A., & Peeters, F.P.M.L. (2007). Gevoelig voor verandering. Neuro-endocrinologische aspecten van depressie bij vrouwen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 241-250.
- Lin, C.Y., Vega, V.B., Thomsen, J.S., e.a. (2007). Whole-genome cartography of estrogen receptor alpha binding sites. *PLoS Genetics*, 3, e87.
- Stahl, S.M. (2001). Sex and psychopharmacology: is natural estrogen a psychotropic drug in women? *Archives of General Psychiatry*, 58, 537-538.
- Walf, A.A., Frye, C.A. (2005a). Antianxiety and antidepressive behavior produced by physiological estradiol regimen may be modulated by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1288-1301.
- Walf, A.A., & Frye, C.A. (2005b). ERbeta-selective estrogen receptor modulators produce antianxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1598-1609.
- Walf, A.A., & Frye, C.A. (2006). A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1097-1111.

M. OTTER

ANTWOORD aan Otter

Wij danken collega Otter voor zijn waardevolle aanvulling aangaande de rol van geslachtshormonen bij het ontstaan van depressie. Het werk van Walf is aan onze aandacht ontsnapt, maar het onderstreept gelukkig onze belangrijkste boodschap.

In ons artikel brengen wij naar voren dat gevoeligheid voor veranderingen in de oestrogeenspiegel bij vrouwen mogelijk bijdraagt aan het ontstaan van depressieve symptomen. Otter wijst op de belangrijke rol die oestrogeenreceptoren hierbij kunnen spelen. Er bestaan inderdaad aanwijzingen dat oestrogeen interacteert met de HPA-as via intracellulaire (β)-oestrogeenreceptoren in de hippocampus en/of amygdala, structuren die de activatie van de HPA-as faciliteren (Herman e.a. 2005; Walf & Frye 2006). Zoals wij in ons artikel al beschreven bevinden zich ook oestrogeenreceptoren in de hypothalamus. Via deze receptoren oefent oestrogeen mogelijk direct invloed uit op de activiteit van de HPA-as (Isgor e.a. 2003; Torpy e.a. 1997). Een relatief recente hypothese is dat oestrogeen de afscheiding van glucocorticosteroiden ook zou beïnvloeden via perifere mechanismen, namelijk via de bijnierschors (Figueiredo e.a. 2007).

We sluiten ons dus aan bij de conclusie van Otter dat verschillende pathofysiologische fenomenen een rol spelen bij de wijze waarop oestrogeen (via interactie met de HPA-as) betrokken is bij het ontstaan van depressieve symptomen. De aanwezigheid van oestrogeenreceptoren in structuren die de activiteit van de HPA-as beïnvloeden, of er deel van uitmaken, is een van die fenomenen. Het belang van onderzoek naar de gevoeligheid voor veranderingen in de oestrogeenspiegel wordt hierdoor verder benadrukt.

LITERATUUR

Figueiredo, H.F., Ulrich-Lai, Y.M., Choi, D.C., E.A. (2007). Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 292,

E1173-E1182.

Herman, J.P., Ostrander, M.M., Mueller, N.K., e.a. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 29, 1201-1213.

Isgor, C., Cecchi, M., Kabbaj, M., e.a. (2003). Estrogen receptor beta in the paraventricular nucleus of hypothalamus regulates the neuroendocrine response to stress and is regulated by corticosterone. *Neuroscience*, 121, 837-845.

Torpy, D.J., Papanicolaou, D.A., & Chrousos, G.P. (1997). Sexual dimorphism of the human stress response may be due to estradiol-mediated stimulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone synthesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82, 982.

Walf, A.A., & Frye, C.A. (2006). A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1097-1111.

L.A.M. KOOIMAN

B.J.A. JANSSEN

F.P.M.L. PEETERS

Reactie op 'Psychopathologie bij draagsters van de fragiele-X-mutatie'

Vanuit eigen klinische ervaring zou ik ter aanvulling op het artikel van Hageman e.a. (2007) twee patiënten willen presenteren. Ik denk dat de eerste patiëntbeschrijving het belang van moleculair biologische diagnostiek bij autismespectrumstoornissen onderstreept, en de tweede het belang van de intermediaire aantallen CGG repeats.

Patiënte A Patiënte A, een zwakbegaafd meisje van veertien jaar, werd twee jaar geleden klinisch behandeld in verband met heftige gedragsproblemen. Ze uitte zich verbaal en fysiek agressief naar anderen en zichzelf. Bij de ouders was er sprake van uitputting. De gedragsproblemen begonnen toen de puberteit aanving. Bovendien moesten ouders en patiënte een besluit nemen over de overgang van het speciaal basisonderwijs naar een vorm van middelbaar onderwijs. Deze veranderingen gaven spanningen.

Patiënte was zes jaar toen de diagnose PDD-NOS (*pervasive development disorder not otherwise specified*) werd gesteld. De ouders volgden destijds een oudertraining en jarenlang hadden ze hiermee voldoende handvatten voor de opvoeding.

Aanvullende diagnostiek tijdens de klinische behandeling betrof onder meer cytogenetisch onderzoek en de bepaling van het aantal CGG repeats. De uitslag gaf een premutatie te zien (tussen 60 en 200 CGG repeats (Biancalana e.a. 2006)). Met het vaststellen van deze fragiele-X-premutatie werd het voor ouders nog duidelijker dat men zich geen illusies moest maken over de toekomst. Als vervolgonderwijs viel de keuze op cluster-IV-onderwijs in het LWOO/VMBO (leerwegondersteunende onderwijs/voorbereidend middelbaar beroeps-onderwijs). Ter ontlastening van het gezin maakte patiënte na ontslag gebruik van logeeropvang en van activerende begeleiding. De eerste keren dat ze zou gaan logeren uitte ze zich suïcidaal, maar op advies van de ambulante werker hielden de ouders voet bij stuk.

De conclusie is dat de psycho-educatie rond de fragiele-X-premutatie een aantal vragen van de ouders verhelderde. Mede daardoor stonden dezen zekerder in de nemen van beslissingen, iets waarop patiënte goed reageerde.

Patiënt B Patiënt B, een normaal begaafde 15-jarige jongeman, reageerde ook heftig op grote veranderingen. Hij werd verwezen voor ambulante behandeling van zijn suïcidaliteit. Bij hem was al jaren eerder de diagnose autisme gesteld. Hij had deelgenomen aan wetenschappelijk onderzoek naar de genetica van autisme en een intermediaire fragiele-X-mutatie (CGG repeats tussen 50 en 59 (Biancalana e.a. 2006)) was vastgesteld. Hij volgde cluster-IV-onderwijs. Op het moment van aanmelding zat hij in een klas met leerlingen met externaliserende en leerlingen met internaliserende problematiek. Met de overgang naar een klas met vooral leerlingen met internaliserende problematiek verdween de suïcidaliteit binnen enkele weken.

Met deze twee patiënten wil ik illustreren, dat de lichtere fenotypen, zoals bij het intermediaire en het premutatietype klinisch relevant kunnen zijn. De intelligentie hoeft niet laag te zijn. Mijn ervaring wijst sterker dan het literatuuroverzicht van Hageman in de richting van autismespectrumstoornissen. Recente literatuurgegevens lijken dit te bevestigen (Clifford e.a. 2007; Nolin e.a. 2003). De gemiddelde psychiater ziet deze lichtere varianten – onbewust – waarschijnlijk vaker dan het klassieke fragiele-X-syndroom. Aangezien deze reactie van patiënten op overvraging klinisch relevant is en werd bevestigd door publicaties die verschenen na acceptatie van het overzichtsartikel van Hageman e.a., leek het mij nuttig dit onder de aandacht van de lezer te brengen.

LITERATUUR

- Biancalana, V., Steinbach, P., & Stenhouse, S. (2006). Draft Best Practice Guidelines for Molecular Analysis in Fragile X Syndrome. www.emqn.org/emqn/BestPractice/mainColumnParagraphs/05/document/EMQN%20guidelines%20FRAX-2006.pdf.
- Clifford, S., Dissanayake, C., Bui, Q. M., e.a. (2007). Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 738-747.
- Hageman, S., van den Eede, F., Vandendriessche, F., e.a. (2007). Psycho-pathologie bij draagsters van de fragiele-X-mutatie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 327-331.
- Nolin, S. L., Brown, W. T., Glicksman, A., e.a. (2003). Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *American Journal Human Genetics*, 72, 454-464.

M. OTTER